

## Anti-tumor medicament

### Abstract

An anti-tumor medicament comprises ginseng saponin as an effective agent. The ginseng can be Panax ginseng (*Panax ginseng* C.A. MEYER), Bamboo ginseng (*P.japonicus* C.A. MEYER), American ginseng (*P. quinquefolius* LINNE), or Sanchi ginseng (*P. pseudo-ginseng* WALICH, or *P. notoginseng* BURKILL), preferably Panax ginseng. The Panax ginseng is sequentially extracted in heated ethanol, water-saturated n-butanol, methanol, and ethanol. In addition, the medicamen can be used in treating gastric cancer, colorectal cancer, breast cancer, ovarian cancer, oral cancer, esophageal cancer, gall bladder cancer, extra-hepatic bile duct cancer, pancreatic cancer, kidney cancer, prostate cancer, parathyroid cancer, lung cancer, brain tumor, hepatoma, thyroid cancer, cutaneous carcinoma, or other tumors.

⑯日本国特許庁  
公開特許公報

⑮特許出願公開  
昭53—91109

⑯Int. Cl.<sup>2</sup>  
A 61 K 35/78

識別記号  
ADU

⑯日本分類  
30 A 31  
30 H 52

厅内整理番号  
6617—44  
5727—44

⑯公開 昭和53年(1978)8月10日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑯抗腫瘍剤

⑯特 許 願 昭52—5491  
⑯出 訪 願 昭52(1977)1月20日  
⑯發 明 者 有地滋  
大阪市淀川区西中島1丁目11—  
6 メゾン淀川913  
同 久保道徳

大阪府南河内郡狭山町大野台2  
丁目27—5  
⑯發 明 者 林輝明  
大阪市旭区高殿1の2の2  
⑯出 訪 人 株式会社小城忠治商店  
大阪市東区道修町3丁目5番地  
⑯代 理 人 弁理士 野河信太郎

明細書

1. 発明の名称

抗腫瘍剤 (Ginseng)

2. 特許請求の範囲

1. 薬用ニンジンのサボニン成分を有効成分として含有する抗腫瘍剤。
2. 薬用ニンジンがオタネニンジン(パナックス・ギンセング、シー・エー・マイヤー)、トチバニンジン(パナックス・ヤボニカス)、シー・エー・マイヤー(アメリカニンジン(パナックス・キンキユホリウム・リシネ)、三七ニンジン(パナックス・ブソイド・ギンセング、ワーリッヒまたはパナックス・ノトギンセング、バーキル)である特許請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。
3. 薬用ニンジンがオタネニンジンである特許請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。
4. 薬用ニンジンのサボニン成分が特許請求の範囲第2項または第3項記載のニンジンよりの抽出物である特許請求の範囲第2項または第3項記載の抗腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は薬用ニンジン中に存在するサボニン成分を有効成分として含有する抗腫瘍剤に関する。薬用ニンジン中、特にウコギ科 (Araliaceae) に属するオタネニンジン(パナックス・ギンセング、シー・エー・マイヤー、Panax ginseng C. A. MEYER) は一名チヨウセンニンジンと呼ばれ、古来より強壮、強精、消炎、利尿、血圧低下、抗糖尿病用の薬剤として用いられてきたことは広く知られるところである。近時、これらの効能が、チヨウセンニンジン中のサボニン成分によるのではないかとの研究が進められている。しかしながらこのサボニン成分が抗腫瘍作用、制ガン作用を有することは全く知られていない。

この発明は、薬用ニンジン中のサボニン成分が意外にも抗腫瘍作用(ガンを含む)を有するという新しい知見に基づいてなされたものである。

この発明の一つの要点によれば、薬用ニンジンのサボニン成分を有効成分として含有する抗腫瘍剤を提供するものである。

この発明におけるサボニン成分を含有するニンジンとしては、オタネニンジンが最も好ましいものである。その他、これと類似植物であるトチバニンジン(パナクス・ヤボニカス、シーエー・マイヤー、*Panax japonicus* C.A.MEYER)、アメリカニンジン(パナクス・キンキユホリウム、リンネ、*Panax quinquefolium* LINNE)、三七ニンジン(パナクス・ブソイド・ギンゼング、ワーリツヒ、*Panax pseudo-ginseng* WALICH またはパナクス・ノトギンゼング・バーキル、*Panax notoginseng* BURKILL)が挙げられる。

この発明のサボニン成分は、上記のごときニンジンを原料として、その生薬から抽出分離、精製するかまたは上記のごときニンジンの根莖切片を組織培養し、次いで抽出分離、精製することによって得ることができる。なおこの発明で単に「サボニン成分」と称する場合は、これらの方針によつて得られる実質的にサボニン類のみからなる化合物をいう。

ある。サボニン成分の全体の性状としては、いずれも黄白色～かつ色の粉末で苦味を有し、水、メタノール、倍メタノールに易溶、エタノールに可溶、クロロホルム、エーテル、四塩化炭素に不溶である。また酸加水分解によって必ず水可溶部からブドウ糖が得られ、水不溶部からバナキサダイオール( $C_{30}H_{52}O_3$ 、mp 205°C)および/または、バナキサトリオール( $C_{30}H_{52}O_4$ 、mp 238~239°C)が得られる。

また組織培養によりサボニンを得るには例えばノフップ(Knop)培養液(硫酸カルシウム1000mg/m、硝酸カリウム250mg/m、硫酸マグネシウム250mg/m、第1磷酸カリウム250mg/m)500ml、ヘラー(d'Heller)のミネラル液1ml/m、ブドウ糖5%、ビタミンB $10^{-8}$ g、カリニチン $10^{-6}$ g、寒天1%よりなる培地にニンジンの根の組織片を入れ、26°Cに保つて培養増殖せしめ、ニンジンカルスを得る。次いでこのカルスを同一の培地を用いて大量増殖させ、このものを前記した抽出法と同様にして抽出精製すること

ニンジンの生薬からサボニン成分を得る方法としては例えば次のような方法で得ることができる。すなわち、原料となるニンジンを脱脂せずに、あるいは通常の脂溶性有機溶媒を用いて脱脂後、水または低級脂肪族アルコール類あるいは含水低級脂肪族アルコールを用いてその有効成分を抽出し、抽出液を蒸発濃縮して抽出エキスとする。これをローブタノールに溶解し、該溶解液に水を加えて振盪した後静置して不溶物質を除去し、ローブタノール層を熱発乾固する。残留物を低級脂肪族アルコールに溶解後、エーテル中に攪拌注入して得られた析出物を伊取すればよい(特公昭48-5016号参照)。

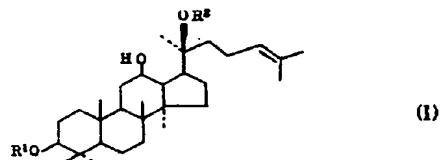
このようにして得られた抽出物は実質的にサボニン成分のみを含むものであつて、そのままこの発明の有効成分として使用できる。

この発明によるサボニン成分は、原料とする薬用ニンジンの種類や栽培年数によって構成される成分の種類・量に若干の差があるが、後述するごとき式(I)(II)および(III)の化合物を含有するもので

によってサボニン成分を得ることができる。

また、この発明におけるサボニン成分中には次の式(I)または(IV)で表わされるギンゼノサイド(ginsenoside)の少なくとも一種類が含まれ、必要により式(III)で表わされる $\beta$ -D-グルコピラノシリオレアネート-(3)- $\beta$ -D-グルコピラノシリル(1→2)- $\beta$ -D-グルクロノピラノシリルがさらに含まれている。

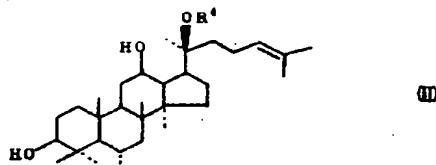
式(I)：



式中、R<sup>1</sup>は $\beta$ -D-グルコピラノシリル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシリル基を示し、R<sup>2</sup>は $\beta$ -D-グルコピラノシリル(1→6)- $\beta$ -D-グルコピラノシリル基、 $\alpha$ -L-アラビノピラノシリル(1→6)- $\beta$ -D-グルコピラノシリル基、 $\beta$ -D-キシロピラノシリル(1→6)- $\beta$ -D-グル

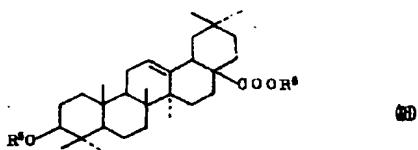
コピラノシリル基、 $\alpha$ -L-アラビノフランノシリル( $1 \rightarrow 6$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリル基または $\beta$ -D-グルコピラノシリル基を示す。

式(III)：



式中、 $R^3$ は $\alpha$ -L-ラムノピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリル基、 $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリル基、 $\beta$ -D-グルコピラノシリル基または $\alpha$ -L-ラムノピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリル基を示し、 $R^4$ は水素原子または $\beta$ -D-グルコピラノシリル基を示す。

式(IV)：



式中、 $R^5$ は $\beta$ -D-グルコピラノシリル基を示し、 $R^6$ は $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルクロノピラノシリル基を示す。

式(I)および式(IV)で表わされるサボニンはトリテルペンのダンマラン系配糖体に属するサボニンである。これら式(I)および式(IV)のサボニンは、現在のところ薬用ニンジンのみに特異的に含まれることが判明しているもので、この発明による抗腫瘍作用としての薬理活性の主体を構成するものと考えられる。

式(I)で表わされる化合物の個々の具体名としては、20S-プロトバナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\alpha$ -L-アラビノピラノシリル( $1 \rightarrow 6$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rb<sub>1</sub>)、20S-プロトバナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\alpha$ -L-アラビノピラノシリル( $1 \rightarrow 6$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rb<sub>2</sub>)、20S-プロトバナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\alpha$ -L-アラビノフランノシリル( $1 \rightarrow 6$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rc)、20S-プロトバナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rf)、20S-プロトバナキサトリオール-6-[0- $\alpha$ -L-ラムノピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rg<sub>1</sub>)、20S-プロトバナキサトリオール-6-[0- $\alpha$ -L-ラムノピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rg<sub>2</sub>)および20S-プロトバナキサトリオール-6-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド 20-グルコ-Rf)が挙げられる。

なおオタネニンジン中には前述した式(I)、(II)および(III)の構造式を有するサボニンの他に、式(I)

ルコピラノシリル( $1 \rightarrow 6$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rb<sub>1</sub>)、20S-プロトバナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\alpha$ -L-アラビノピラノシリル( $1 \rightarrow 6$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rb<sub>2</sub>)、20S-プロトバナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\alpha$ -L-アラビノフランノシリル( $1 \rightarrow 6$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rc)、20S-プロトバナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rf)、20S-プロトバナキサトリオール-6-[0- $\alpha$ -L-ラムノピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rg<sub>1</sub>)、20S-プロトバナキサトリオール-6-[0- $\alpha$ -L-ラムノピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド Rg<sub>2</sub>)および20S-プロトバナキサトリオール-6-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド]-20-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシリル( $1 \rightarrow 2$ )- $\beta$ -D-グルコピラノシリド] (ギンゼノサイド 20-グルコ-Rf)が挙げられる。

の骨格を有すると考えられるギンゼノサイドEaと称せられている構造未定のサボニンおよび式⑩の骨格を有すると考えられるギンゼノサイドEbと称せられている構造未定のサボニンも含まれており、これらの物質もこの発明のサボニン成分に含まれる (Chem Pharm Bull., 22(2), 421~428 (1974) および薬学雑誌 94(2), 252~260 (1974) 参照)。

前述した個々の化合物は、前述のごくして得られたサボニン成分をたとえばクロロホルム/タノール/水系あるいはローブタノール/酢酸/水系の展開溶剤を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどにより各構成サボニンに分離、精製することによって得ることができる。しかしながら、経済的見地から個々の構成サボニンに分離して使用するより、混合物として用いた方が好ましい。

サボニン成分はヒトに対する抗腫瘍剤として極めて有用なものであり、適用範囲が広く、かつ副作用がほとんど認められない。

外用散剤、シップ剤、坐薬、噴霧剤、滋養強化剤、乳剤などの形で外用であつてもよい。ここに使用される固体または液体の賦形剤としては、当該分野で公知のものが使用される。ただ前述したような1回の投与量に必要なこの発明の化合物を含むように製剤化するのが望ましい。

いくつかの具体例を挙げると散剤、その他の内服用粉末剤における賦形剤としては、乳糖、淀粉、デキストリン、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、合成および天然ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、乾燥酵母などが挙げられ、外用散剤の場合は酸化亜鉛、タルク、淀粉、カオリン、ホウ酸末、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、次亜鉛子酸ビスマス、硫酸アルミニウムカリウム末などが挙げられる。液剤における賦形剤としては水、グリセリン、プロピレングリコール、单シロップ、エタノール、脂肪油、エチレングリコール、ポリエチレングリコ

この発明における抗腫瘍剤の投与量は病状に応じて異なるが、成人に対する内服の場合、サボニン成分として1日あたり50~1000mg、好みくは100~300mgを2~3回に分けて投与することによって効力を發揮することができる。また外用の場合は1~10g親水軟膏または疎水軟膏の形で用いる。適用範囲としては胃癌、直腸癌、乳癌、子宮癌、口腔癌、食道癌、胆癌、胆管癌、胆道癌、肺腺癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、脳腫瘍、肝臓癌、舌癌、胸腺腫、皮膚癌、肉腫などガンを含めたほとんどあらゆる腫瘍に対して有効である。

この発明による抗腫瘍剤は、この発明のサボニン成分単体、またはサボニン成分と固体もしくは液体の賦形剤とからなるものである。そして投与法ならびに投与の剤型としては、通常、散剤、錠剤、乳剤、カプセル剤、茶剤、顆粒剤、液剤(酒精剤、チンキ剤、流エキス剤、シロップ剤などを含む)などの内服の形がある。また注射剤、点滴剤の形で体内注入するか、あるいは軟膏剤、液剤

、ソルビトールなどが挙げられる。さらに軟膏剤の場合には脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、グリセリン、ミツロウ、モクロウ、パラフィン、流動パラフィン、樹脂、高級アルコール、プラスチックス、グリコール類、水、界面活性剤などを組み合わせてつくった疎水性基剤あるいは親水性基剤(乳剤性基剤、水溶性基剤および懸濁剤性基剤を含む)が賦形剤として使用される。

一方、この発明によるサボニン成分の毒性はマウスに腹腔内投与した場合、LD<sub>50</sub>は637mg/kgで著しく毒性が少なく、しかも溶血作用は認められなかつた。

次にこの発明による製造例および治療例を述べる。

#### 製造例

オタネニンジン(4年生)の乾燥根10kgを細切し100mlづつのメタノールで3時間づつ3回加熱抽出し、抽出液を合して10Lまで濃縮した。濃縮液を100mlのエーテル中に攪拌しながら徐々に少量ずつ注入し、析出物を分取した後、エー

テル臭のなくなるまで乾燥した。生成物を10mlの水飽和ローブタノールを用いて約1時間ずつ3回蒸気浴上で攪拌しながら溶解させた。得られた溶液を3mlのローブタノール飽和水を用いて3回水洗して夾雜する糖類や色素を水に移行させて取り除き、分離した水飽和ローブタノール液を80℃以下で減圧蒸留、乾固した。残留物を3mlのメタノールに溶かし、60mlのエーテル中に攪拌下に注入した。1日静置後、析出物を沪別し、60℃以下で減圧乾燥してニンジンサボニン26.0gを得た。

このようにして製造したニンジンサボニンを使用して次の治験例を得た。

#### 治験例1

62才男子、病理組織学的に胃癌の診断を受けたが、胃摘除術を拒否したため手術せず、1日当たり200mgのニンジン<sup>サボニン</sup>を2回に分けて空腹時、投与した。投薬開始時、体重36kg、赤血球数41万、白血球数6600、顔面蒼白で心臓部痛激烈く触診にて腫瘍を認めた。投薬1ヶ月後心窓部

腹痛が緩和し始め、半流動食ではあるが摂取量の増加が見られた。投与後5週で体重は1kg増加し腹痛は時々感する程度にまで軽快したが、排便前の痛みは軽快せず又食後の嘔吐感にも余り著変は見られなかつた。

#### 治験例3

44才女子、乳癌で第1腰椎への転移が認められ、腰痛が激しく、歩行困難を訴えていた。ニンジンサボニン療法として、ニンジンサボニン1日当たり100mgを2回に分けて空腹時、投与した。投与開始時、赤血球数380万、白血球数6000、赤血球沈降速度1時間値20、2時間値46であつた。投薬1週後に腰痛がやや軽快し、顔色も良くなり始め、5週後には痛みが完全に消失し、歩行可能となつた。この時赤血球数400万、白血球数6400、赤血球沈降速度1時間値1.6、2時間値3.6であつた。また骨転移部のX線検査所見で、転移の進行は全く観察されなかつた。ニンジンサボニン投与開始以後、食欲の増進を認めたが体重には変化が見られなかつた。また5週間の

痛は消失し、体重41kgと増加した。顔色も良好になり胃透視にて小さいニッショウを認めるのみとなり潰瘍と診断された。さらに1ヶ月投与後には、疲労感が全くなくなり、食欲も増加し体重42.5kgとなる。この時内視鏡検査及び生検では潰瘍の瘢痕を認めるのみとなり、歯齶部生検でも悪性所見は全く見られなかつた。人参サボニン投与後、自他覚症状及び検査所見において、人参サボニンによる急性、亜急性の毒性を暗示するものは全くなく、2ヶ月の投与にて極めて著効を示した例である。

#### 治験例2

52才女子、癌性腹膜炎を伴つた胃癌の患者。癌は胃全体に広まり、腹膜、肺臓、シユニツラ及び小腸へ浸潤しており、切除術が不可能な症例である。自覚症状として腹痛及び食后嘔吐感を訴えており、便秘がちで排便前には特に腹痛が強かつた。顔面は蒼白で極めて衰弱の激しい症例であつたのでニンジンサボニン1日当たり、200mg2回に分けて空腹時、投与した。投与後2週でやや

投与期間中、ニンジンサボニンによる副作用を暗示する自他覚症状は全く認められなかつた。

#### 治験例4

62才男子、腹腔内転移を伴なう直腸癌の患者。腰部に腫瘍を触知し、自覚症状として腰痛及び排便時肛門部の痛みを訴えていた。赤血球数415万、白血球数7300、X線検査で肺への転移は認められなかつた。治験例1、3と同様にニンジンサボニン1日あたり100mgを2回に分けて空腹時に投与した。投与4週後には、腰痛が緩和し始め、食欲も増加し始めた。しかし排便時の肛門部の痛みは軽快しなかつた。この時、赤血球数439万、白血球数8900でリンパ球の増加が観察された。この時から投与量を1日当たり200mg(2回)に増量しさらにも週間の連続投与を行なつた結果、腰部の腫瘍は、わずかに触知される程度にまで縮少し腰痛は完全に消失した。

代理人 弁理士 野河信太郎